

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-310556

(43)Date of publication of application : 09.11.1999

(51)Int.Cl.

C07C215/08

C07C213/00

C07C231/12

C07C233/31

(21)Application number : 10-118711

(71)Applicant : YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD

(22)Date of filing : 28.04.1998

(72)Inventor : MISHINA TADASHI  
OBARA TOSHIYUKI  
ADACHI KUNITOMO

(54) NOVEL PROCESS FOR PRODUCING 2-AMINO-2-(2-(4OCTYLPHENYL) ETHYL) PROPANE-1,3-DIOL

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a novel production process for 2-amino-2-[2-(4octylphenyl) ethyl] propane-1,3-diol that is useful as an immunosuppressant agent.

SOLUTION: The 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol can be produced by reacting diethyl acetamidemalonate with a (2-haloethyl)benzene to form 2-acetamide-2-phenyl-ethyl malonate, after reduction, acetyulating it, further introducing an octanoyl group to give 2-acetamide-2-acetoxymethyl-4-(4 octanoylphenyl)butyl acetate followed by hydrolysis and reduction of the product, as the intermediates in the individual steps can be crystallized and the production steps can be shortened.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the  
examiner's decision of rejection or application  
converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of  
rejection][Date of requesting appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-310556

(43) 公開日 平成11年(1999)11月9日

(51) Int.Cl.<sup>8</sup>

識別記号

F I

C 0 7 C 215/08

C 0 7 C 215/08

213/00

213/00

231/12

231/12

233/31

233/31

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号

特願平10-118711

(22) 出願日

平成10年(1998)4月28日

(71) 出願人 000006725

吉富製薬株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

(72) 発明者 三品 正

埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富  
製薬株式会社東京研究所内

(72) 発明者 小原 利行

埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富  
製薬株式会社東京研究所内

(72) 発明者 安達 邦知

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉  
富製薬株式会社九州研究所内

(74) 代理人 弁理士 高宮城 勝

(54) 【発明の名称】 2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオールの新規な製造法

(57) 【要約】

【課題】 免疫抑制剤として有用な2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオールの工業的に有利な製造法を提供する。

【解決手段】 ジエチル アセタミドマロネートを(2-ハロエチル)ベンゼンと反応させてジエチル 2-アセタミド-2-フェニルエチルマロネートとし、還元後、アセチル化し、さらにオクタノイル基を導入して2-アセタミド-2-アセトキシメチル-4-(4-オクタノイルフェニル)ブチル アセテートとし、加水分解および還元することにより、各工程の中間体を結晶化することができ、しかも短い工程で2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオールを製造することができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ジエチル アセタミドマロネートを（２-ハロエチル）ベンゼンと塩基性化合物の存在下で反応させてジエチル ２-アセタミド-２-フェニルエチルマロネートとし、これを還元した後、さらにアセチル化して２-アセタミド-２-アセトキシメチル-４-フェニルブチル アセテートとし、次にこの化合物のフェニル基のパラ位にオクタノイル基を導入することを特徴とする２-アセタミド-２-アセトキシメチル-４-（４-オクタノイルフェニル）ブチル アセテートの製造法。

【請求項2】 ジエチル アセタミドマロネートを（２-ハロエチル）ベンゼンと塩基性化合物の存在下で反応させてジエチル ２-アセタミド-２-フェニルエチルマロネートとし、これを還元した後、さらにアセチル化して２-アセタミド-２-アセトキシメチル-４-フェニルブチル アセテートとし、次にこの化合物のフェニル基のパラ位にオクタノイル基を導入して２-アセタミド-２-アセトキシメチル-４-（４-オクタノイルフェニル）ブチル アセテートとし、これを加水分解して２-アミノ-２-〔２-（４-オクタノイルフェニル）エチル〕プロパン-１，３-ジオールとした後、これを選  
20 元することを特徴とする２-アミノ-２-〔２-（４-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-１，３-ジオールまたはその製薬上許容しうる塩の製造法。

【請求項3】 ジエチル アセタミドマロネートを（２-ハロエチル）ベンゼンと塩基性化合物の存在下で反応させてジエチル ２-アセタミド-２-フェニルエチルマロネートとし、これを還元した後、さらにアセチル化して２-アセタミド-２-アセトキシメチル-４-フェニルブチル アセテートとし、次にこの化合物のフェニル基のパラ位にオクタノイル基を導入して２-アセタミド-２-アセトキシメチル-４-（４-オクタノイルフェニル）ブチル アセテートとし、これを還元して２-アセタミド-２-アセトキシメチル-４-（４-オクチルフェニル）ブチル アセテートとした後、これを加水分解することを特徴とする２-アミノ-２-〔２-（４-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-１，３-ジオールまたはその製薬上許容しうる塩の製造法。

【請求項4】 ２-アセタミド-２-アセトキシメチル-４-（４-オクタノイルフェニル）ブチル アセテートを加水分解して２-アミノ-２-〔２-（４-オクタノイルフェニル）エチル〕プロパン-１，３-ジオールとした後、これを還元することを特徴とする２-アミノ-２-〔２-（４-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-１，３-ジオールまたはその製薬上許容しうる塩の製造法。

【請求項5】 ２-アセタミド-２-アセトキシメチル-４-（４-オクタノイルフェニル）ブチル アセテートを還元し、２-アセタミド-２-アセトキシメチル-４-（４-オクチルフェニル）ブチル アセテートとした後、これを加水分解することを特徴とする２-アミノ-２-〔２-（４-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-１，３-ジオールまたはその製薬上許容しうる塩の製造法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は免疫抑制剤として有用な２-アミノ-２-〔２-（４-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-１，３-ジオールまたはその製薬上許容しうる塩およびその製造中間体の製造法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 ２-アミノ-２-〔２-（４-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-１，３-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩は、例えば、国際公開W O 94/08943号公報により、臓器または骨髄移植における拒絶反応の抑制薬として、また乾癬、ベーチェット病等の様々な自己免疫疾患およびリウマチ疾患の治療薬として有用であることが記載されている。当該公報には２-アミノ-２-〔２-（４-オクチルフェニル）エチル〕プロパン-１，３-ジオールまたはその塩の製造法として、フェネチル アセテートを原料化合物とする全8工程にて製造する下記二つの方法が記載されている。

## 【0003】

## 【化1】



【化2】

$$\begin{array}{c}
 \text{NR}_1\text{R}_2 \\
 | \\
 \text{W} - \text{C} - \text{Z}_A - \text{C}_6\text{H}_4 \\
 | \\
 (\text{CH}_2)_m\text{OR}_3
 \end{array}
 \xrightarrow{\quad}
 \begin{array}{c}
 \text{NR}_1\text{R}_2 \\
 | \\
 \text{W} - \text{C} - \text{Z}_A - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{COXA} \\
 | \\
 (\text{CH}_2)_m\text{OR}_3
 \end{array}
 \xrightarrow{\quad}
 \begin{array}{c}
 \text{NR}_1\text{R}_2 \\
 | \\
 \text{W} - \text{C} - \text{Z}_A - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2\text{XA} \\
 | \\
 (\text{CH}_2)_m\text{OR}_3
 \end{array}$$

【0008】

【発明が解決しようとする課題】 国際公開WO94/08943号公報に記載された2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオールまたはその医薬上許容しうる酸付加塩の製造法

においては、製造工程数が長いことに加え、室温では液体である中間体が多いため再結晶による精製が困難であり、工業的製法としては好ましいものではない。したがって、2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールまたはその塩をより少ない工程で製造することができ、さらに、再結晶による精製が可能な室温で固体である中間体を経由する工業的に有利な製造法を提供することを目的とする。

#### 【0009】

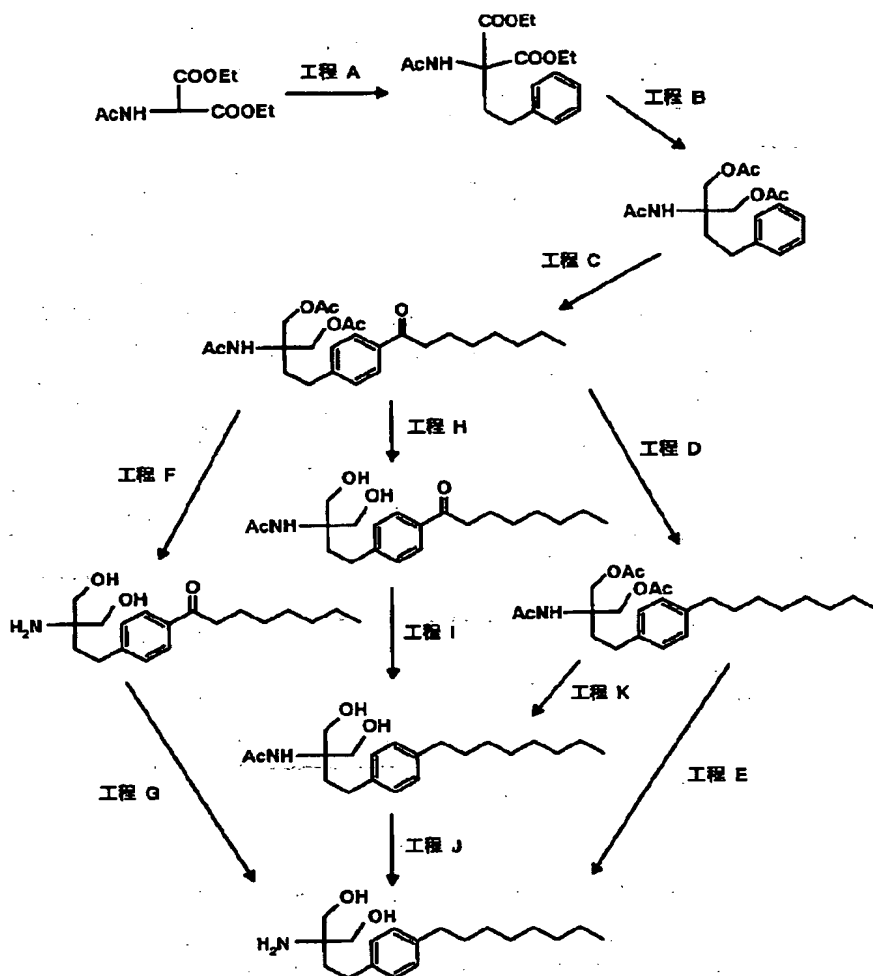
【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、ジエチル アセタミドマロネートを(2-ハロエチル)ベンゼンと塩基性化合物の存在下で反応させてジエチル 2-アセタミド-2-フェニルエチルマロネートとする工程A、ジエチル 2-アセタミド-2-フェニルエチルマロネートを還元し、さらにアセチル化して2-アセタミド-2-アセトキシメチル-4-フェニルブチル アセテートとする工程B、2-アセタミド-2-アセトキシメチル-4-フェニルブチル アセテートのフェニル基のパラ位にオクタノイル基を導入して2-アセタミド-2-アセトキシメチル-4-(4-オクタノイルフェニル)ブチル アセテートとする工程C、2-アセタミド-2-アセトキシメチル-4-(4-オクタノイルフェニル)ブチル アセテートを還元して2-アセタミド-2-アセトキシメチル-4-(4-オクチルフェニル)ブチル アセテートとする工程D、2-アセタミド-2-アセトキシメチル-4-(4-オクチルフェニル)ブチルアセテートを加水分解して2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールまたはその製薬上許容しうる塩とする工程E、2-アセタミド-2-アセトキシメチル-4-(4-オクタノイルフェニル)ブチル アセテートを加水分解して2-アミノ-2-[2-(4-オクタノイルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールとする

工程F、および2-アミノ-2-[2-(4-オクタノイルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールを還元して2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールまたはその製薬上許容しうる塩とする工程Gからなる、2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールまたはその製薬上許容しうる塩の製造法に関する。

【0010】さらに、2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールまたはその製薬上許容しうる塩の製造法としては、上記製造工程に加え、2-アセタミド-2-アセトキシメチル-4-(4-オクタノイルフェニル)ブチル アセテートを加水分解して2-アセタミド-2-[2-(4-オクタノイルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールとする工程H、2-アセタミド-2-[2-(4-オクタノイルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールを還元して2-アセタミド-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールとする工程I、2-アセタミド-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールを加水分解して2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールまたはその製薬上許容しうる塩とする工程J、および2-アセタミド-2-アセトキシメチル-4-(4-オクチルフェニル)ブチル アセテートを加水分解して2-アセタミド-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールとする工程Kもあげることができ、これら各工程も本発明に包含される。なお、本発明の製造法は下式の通りである。

#### 【0011】

#### 【化3】



## 【0012】

【発明の実施の形態】2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオールの製薬上許容しうる塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩などの無機酸との塩、または酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩等の有機酸との塩があげられ、好ましくは塩酸塩である。

【0013】工程Aはジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.) 76巻、1909頁、1954年およびジャーナル オブ ケミカル ソサイエティ (J. Chem. Soc.) 890頁、1955年に準じて製造することができる。反応に用いられる塩基性化合物としてはナトリウムまたはナトリウムエトキシドの他に水素化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシ、リチウム ジイソプロピルアミド等を用いることもできる。反応溶媒としては、エタノールの他に第3級ブチルアルコール、N,N-ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン等または

30 これらの混合溶媒を用いることができる。

【0014】工程Bにおけるエステルの還元反応は還元剤として、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ナトリウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウム、ボラン、水素化ジイソプロピルアルミニウム等を用いることができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、第3級ブチルアルコール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、2-メトキシエチルエーテル、ジオキサン、トルエン等またはこれらの混合溶媒を用いることができる。本反応の反応温度は、用いる試薬により異なるが、-20℃から用いる溶媒の沸点である。反応時間は反応条件により異なるが、通常1~24時間である。

【0015】工程Bにおけるアセチル化試薬としては、無水酢酸または塩化アセチル、臭化アセチル等のアセチルハライドを用いることができる。反応溶媒としては、反応において不活性な溶媒であれば何れでもよいが、中でもピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル等また

はこれらの混合溶媒が好ましい。さらに触媒として、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、4-ピロリジノピリジン等を用いることもでき、これら触媒を用いて反応を行う方が好ましい。本反応の反応温度は、用いる試薬により異なるが、 $-20^{\circ}\text{C}$ から用いる溶媒の沸点である。反応時間は反応条件により異なるが、通常1~24時間である。

【0016】工程Cのフリーデルクラフツ反応において、オクタノイル基を導入する試薬としては、塩化オクタノイル、臭化オクタノイル等のオクタノイルハライドまたは無水オクタノ酸等があげられ、オクタノイルハライドが好ましい。反応に用いる酸触媒としては、無水三塩化アルミニウム、無水三臭化アルミニウム、無水塩化亜鉛、無水塩化第二鉄、無水四塩化チタン、三フッ化ホウ素等のルイス酸があげられる。用いる溶媒としては、反応において不活性な溶媒であれば何れでもよいが、なかでも1, 2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム等が好ましい。本反応の反応温度は、用いる酸触媒やオクタノイル基を導入する試薬により異なるが、 $-20^{\circ}\text{C}$ から用いる溶媒の沸点である。反応時間は反応条件により異なるが、通常1~24時間である。

【0017】工程Dにおけるケトンの還元反応としては、有機合成化学の分野における公知の還元方法、たとえば、酸性条件下に金属を用いるクレメンゼン還元、アミン溶液中におけるバーチ還元、ヒドロシランによる還元または接触還元などにより行われるが、なかでも接触還元の方法が好ましい。接触還元反応は水素および触媒としてパラジウム系触媒（パラジウム、パラジウム炭素など）または白金などを用いるか、またはランーニッケルを用いることにより行われるが、なかでも水素存在下でパラジウム系触媒を用いることが好ましい。用いる溶媒としては、反応において不活性な溶媒であれば何れでもよいが、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、酢酸エチル、酢酸、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン等またはこれらの混合溶媒が好ましい。また、塩酸、酢酸等の酸を添加することにより反応を加速することができる。本反応の反応温度は、用いる触媒により異なるが、 $-20^{\circ}\text{C}$ から用いる溶媒の沸点である。反応時間は反応条件により異なるが、通常1~24時間である。

【0018】工程Eにおけるアセチル基の加水分解反応は、塩基または酸の存在下で行うことができる。塩基の存在下で反応を行う場合、用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等が好ましく、用いる溶媒としては、反応において不活性な溶媒であれば何れでもよいが、なかでも水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等またはこれらの混合溶媒が好ましい。また、酸の存在下に行う場合、用いる酸としては、塩酸、硫酸、酢酸などがあげられる

が、なかでも塩酸が好ましく、用いる溶媒としては、反応において不活性な溶媒であれば何れでもよいが、なかでも水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等またはこれらの混合溶媒が好ましい。反応温度は、 $50^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点までが好ましい。反応時間は反応条件により異なるが、通常1~24時間である。

【0019】工程Fにおける試薬、溶媒および反応条件は工程Eと同様である。工程Gにおけるケトンの還元反応としては、有機合成化学の分野における公知の還元方法、たとえば、酸性条件下に金属を用いるクレメンゼン還元、塩基性条件下でヒドラジンを用いるボルフキシュナー還元、アミン溶液中におけるバーチ還元、ヒドロシランによる還元または接触還元などにより行われるが、なかでも接触還元の方法が好ましい。接触還元反応は水素および触媒としてパラジウム系触媒（パラジウム、パラジウム炭素など）または白金などを用いるか、またはランーニッケルを用いることにより行われるが、なかでも水素存在下でパラジウム系触媒を用いることが好ましい。用いる溶媒としては、反応において不活性な溶媒であれば何れでもよいが、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、酢酸、テトラヒドロフラン、ジオキサン等またはこれらの混合溶媒が好ましい。また、塩酸、酢酸等の酸を添加することにより反応を加速することができ、塩酸を添加した場合、目的物を塩酸塩として得ることができる。本反応の反応温度は、用いる触媒により異なるが、 $-20^{\circ}\text{C}$ から用いる溶媒の沸点である。反応時間は反応条件により異なるが、通常1~24時間である。

【0020】工程Hにおけるエステル結合の加水分解反応は、塩基の存在下で行うことができる。用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、アンモニア等が好ましく、用いる溶媒としては、反応において不活性な溶媒であれば何れでもよいが、なかでも水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル等またはこれらの混合溶媒が好ましい。反応温度は室温から $50^{\circ}\text{C}$ までが好ましい。反応時間は反応条件により異なるが、通常1~24時間である。

【0021】工程Iにおけるケトンの還元反応としては、有機合成化学の分野で通常用いられる還元反応、たとえば、酸性条件下に金属を用いるクレメンゼン還元、塩基性条件下でヒドラジンを用いるボルフキシュナー還元、アミン溶液中におけるバーチ還元、ヒドロシランによる還元または接触還元などにより行われるが、なかでも接触還元、クレメンゼン還元またはヒドロシランによる還元の方法が好ましい。接触還元反応は水素および触媒としてパラジウム系触媒（パラジウム、パラジウム炭素など）または白金などを用いるか、またはランーニッケルを用いることにより行われるが、なかでも水素存在下で

パラジウム系触媒を用いることが好ましい。この反応に用いる溶媒としては、反応において不活性な溶媒であれば何れでもよいが、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、酢酸、テトラヒドロフラン、ジオキサン等またはこれらの混合溶媒が好ましい。また、塩酸、酢酸等の酸を添加することにより反応を加速することができる。本反応の反応温度は、用いる触媒により異なるが、 $-20^{\circ}\text{C}$ から用いる溶媒の沸点である。反応時間は反応条件により異なるが、通常1～24時間である。クレメンゼン還元を試薬としては、金属として亜鉛または亜鉛アマルガムを用い、酸として塩酸または酢酸を用いることが好ましい。本反応の溶媒としては、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、酢酸、テトラヒドロフラン、ジオキサン等またはこれらの混合溶媒を用いることができる。本反応の反応温度は、用いる試薬により異なるが、 $-20^{\circ}\text{C}$ から用いる溶媒の沸点である。反応時間は反応条件により異なるが、通常1～24時間である。ヒドロシランによる還元反応は、試薬としてトリエチルシランが好ましい。本反応は酸性条件下で行われ、鉍酸、トリフルオロ酢酸または三フッ化ホウ素等のルイス酸などが用いられるが、なかでもトリフルオロ酢酸が好ましい。本反応の反応温度は、用いる試薬により異なるが、 $-20^{\circ}\text{C}$ から用いる溶媒の沸点である。反応時間は反応条件により異なるが、通常1～24時間である。

【0022】工程Jにおけるアミド結合の加水分解反応の試薬、溶媒、反応温度は工程Eにおけるものと同じである。工程Kにおけるエステル結合の加水分解反応の試薬、溶媒、反応温度は工程Hにおけるものと同じである。本発明の製造法により製造される2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオールは、必要に応じて適当な溶媒(メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、ジオキサン等)中、酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸または酢酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、クエン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸等)と処理することにより酸付加塩とすることができる。

【0023】上記工程の各反応で得られた目的物は、遠心分離、濃縮、分液、洗浄、乾燥、再結晶、蒸留などの通常の手段を適宜組み合わせることにより単離精製することができる。本発明の製造法により製造される2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1,3-ジオールまたはその製薬上許容しうる塩は、優れた免疫抑制作用を示し、臓器または骨髓移植後の拒絶反応の抑制やその維持免疫療法、あるいは慢性関節リウマチなどのリウマチ疾患、ベーチェット病またはぶどう膜炎等の眼疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎およびアレルギー性皮膚炎等の皮膚炎などを含む各種自己免疫疾患あるいはアレルギー疾患の予防また

は治療に用いることができる。

#### 【0024】

【実施例】以下、実施例をあげて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例

工程A：ジエチル 2-アセタミド-2-(2-フェニルエチル)マロネート

N,N-ジメチルホルムアミド(50ml)中に水素化ナトリウム(12.0g)を分散し、そこへN,N-ジメチルホルムアミド(200ml)に溶解したジエチルアセタミドマロネート(66.2g)を $5^{\circ}\text{C}$ で2時間かけて攪拌下に滴下した。室温で2時間攪拌後、その混合物に、N,N-ジメチルホルムアミド(40ml)に溶解したフェネチル プロミド(44.4g)を室温で30分かけて滴下した。12時間攪拌後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下に濃縮した。残渣をヘキサン-酢酸エチルを溶出溶媒に用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し無色結晶としてジエチル 2-アセタミド-2-(2-フェニルエチル)マロネート(36g)を得た。融点 $115-117^{\circ}\text{C}$   
IR(KBr): 3236, 1745, 1635  $\text{cm}^{-1}$   
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 1.22(6H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.96(3H, s), 2.44-2.48(2H, m), 2.65-2.69(2H, m), 4.17(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.19(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.74(1H, br. s), 7.11-7.26(5H, m)

MSm/e: 321

工程B：2-アセタミド-2-アセトキシメチル-4-フェニルブチル アセテート

テトラヒドロフラン(200ml)中に水素化リチウムアルミニウム(3.78g)を懸濁し、テトラヒドロフラン(100ml)に溶解したジエチル 2-アセタミド-2-(2-フェニルエチル)マロネート(16.0g)を $5^{\circ}\text{C}$ で1時間かけて攪拌下に滴下した。室温で3時間攪拌後、その混合物に飽和硫酸ナトリウム溶液を加え、その懸濁液を濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、ピリジン(216ml)と無水酢酸(48ml)を加えた。室温で12時間攪拌後、混合物を減圧下に濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水、希塩酸、飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮して2-アセタミド-2-アセトキシメチル-4-フェニルブチル アセテート(9.34g)を得た。融点 $116-117^{\circ}\text{C}$

IR(KBr): 2925, 1485, 1070, 1010  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 1.94(3H, s), 2.07(6H, s), 2.20(2H, m), 2.5



9 (2H, m), 4.33 (4H, s), 5.64 (1H, br. s), 7.15-7.28 (5H, m)

MSm/e: 321

工程C: 2-アセタミド-2-アセトキシメチル-4-(4-オクタノイルフェニル)ブチル アセテート

1, 2-ジクロロエタン (360ml) 中の塩化アルミニウム (31.0g) 懸濁液に, 塩化オクタノイル (19.8ml) を室温下に加えた。2時間攪拌後, その混合物に1, 2-ジクロロエタン (100ml) に溶解した2-アセタミド-2-アセトキシメチル-4-フェニルブチル アセテート (9.34g) を室温下に30分かけて加えた。室温で12時間攪拌後, その混合物を50℃で1時間攪拌し, 氷水中に注いだ。混合物をエチルエーテルで抽出し, 有機層を飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧下に濃縮した。生成物をヘキサン-酢酸エチルを溶出溶媒に用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し淡黄色結晶として2-アセタミド-2-アセトキシメチル-4-(4-オクタノイルフェニル)ブチル アセテート (8.30g) を得た。融点70-74℃

IR (KBr): 3314, 1651, 1610, 1259 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.86 (3H, t, J=6.5Hz), 1.26-1.32 (8H, m), 1.69 (2H, t, J=6.8Hz), 1.96 (3H, s), 2.08 (6H, s), 2.19-2.23 (2H, m), 2.62-2.66 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=6.8Hz), 4.32 (4H, s), 5.69 (1H, br. s), 7.26 (2H, d, J=7.8Hz), 7.85 (2H, d, J=7.8Hz)

MSm/e: 447

工程D: 2-アセタミド-2-アセトキシメチル-4-(4-オクチルフェニル)ブチル アセテート

2-アセタミド-2-アセトキシメチル-4-(4-オクタノイルフェニル)ブチル アセテート (150mg) をエタノール (10ml) に溶解し, 酢酸 (10ml) と10%パラジウム-炭素 (40mg) を加え, その混合物を常圧接触還元装置を用いて攪拌下に水素添加させた。反応溶液を濾過し, 濾液を減圧下に濃縮後, 酢酸エチルに溶解した。溶液を重曹水, 飽和食塩水で洗浄し, 硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧下に濃縮した。残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して, 無色結晶として2-アセタミド-2-アセトキシメチル-4-(4-オクチルフェニル)ブチル アセテート (106mg) を得た。融点104-106℃

IR (KBr): 3311, 2922, 1738, 1651, 1556, 1259, 1230, 1057 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.87 (3H, t, J=6.6Hz), 1.2-1.35 (10H, m),

1.5-1.7 (2H, m), 1.94 (3H, s), 2.08 (6H, s), 2.1-2.25 (2H, m), 2.5-2.65 (4H, m), 4.34 (4H, s), 5.64 (1H, br. s), 7.08 (4H, s)

工程E: 2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオール

水酸化リチウム (7.2g) の水溶液 (100ml) に, 2-アセタミド-2-アセトキシメチル-4-(4-オクチルフェニル)ブチル アセテート (8.25g) のメタノール溶液 (100ml) を加え, 混合物を2時間還流下に加熱した。混合物を減圧下に濃縮し, 酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 減圧下に濃縮した。生成物を酢酸エチルから再結晶することにより, 無色結晶として2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールを得た。

融点240℃ (分解), 103-105℃ (透明化)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.86 (3H, t, J=6Hz), 1.1-1.85 (14H, m), 2.38-2.79 (この化学シフトはDMSOのそれと重なっている), 3.5-3.6 (4H, m), 5.36 (2H, t, J=5Hz), 7.06 (4H, s), 7.84 (3H, br. s)

工程F: 2-アミノ-2-[2-(4-オクタノイルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオール

水酸化リチウム (7g) の水 (150ml) 溶液に, メタノール (200ml) とテトラヒドロフラン (100ml) の混合溶媒に溶解した2-アセタミド-2-アセトキシメチル-4-(4-オクタノイルフェニル)ブチル アセテート (8.30g) を加え, 混合物を3時間還流下に加熱した。混合物を減圧下に濃縮し, 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧下に濃縮した。生成物をヘキサン-酢酸エチル混合溶媒から再結晶することにより, 無色結晶として2-アミノ-2-[2-(4-オクタノイルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオール (2.0g) を得た。融点116-117℃

IR (KBr): 3350, 2926, 1678, 1604, 1508 cm<sup>-1</sup> <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.86 (3H, t, J=6.9Hz), 1.26-1.32 (8H, m), 1.68-1.72 (8H, m), 2.69 (2H, t, J=8.3Hz), 2.91 (2H, t, J=7.3Hz), 3.50 (2H, d, J=10.7Hz), 3.59 (2H, d, J=10.7Hz), 7.26 (2H, d, J=8.3Hz), 7.86 (2H, d, J=8.3Hz)

MSm/e: 321

工程G: 2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオール 塩酸塩

2-アミノ-2-[2-(4-オクタノイルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオール(100mg)をエタノールに溶解し、1規定塩酸(0.4ml)と10%パラジウム-炭素(30mg)を加え、その混合物を常圧接触還元装置を用いて攪拌下に水素添加させた。反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をエタノール-エチルエーテルから再結晶して、無色結晶として2-アミノ-2-[2-(4-オクタノイルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオール塩酸塩(82mg)を得た。融点240℃(分解), 110-112℃(透明化)

IR(KBr): 3371, 3267, 3035, 2922, 2850, 1601, 1518, 1070, 1045 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0.85(3H, t, J=6.6Hz), 1.2-1.3(10H, m), 1.45-1.6(2H, m), 1.7-1.8(2H, m), 2.45-2.6(この化学シフトはDMSOのそれと重なっている), 3.5-3.6(4H, m), 5.36(2H, t, J=5Hz), 7.10(4H, s), 7.85(3H, br. s)

工程H: 2-アセタミド-2-[2-(4-オクタノイルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールメタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒に溶解した2-アセタミド-2-アセトキシメチル-4-(4-オクタノイルフェニル)ブチルアセテートに、水酸化ナトリウムの水溶液を加え、混合物を室温で攪拌する。混合物を中和後減圧下に濃縮し、酢酸エチルで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。生成物をヘキサノール-酢酸エチルから再結晶し、無色結晶として2-アセタミド-2-[2-(4-オクタノイルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールを得る。

工程I: 2-アセタミド-2-[2-(4-オクタノイルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオール

2-アセタミド-2-[2-(4-オクタノイルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールをエタノールに溶解し、酢酸と10%パラジウム-炭素を加え、その混合物を常圧接触還元装置を用いて攪拌下に水素と反応させる。反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮する。残渣を酢酸エチルより再結晶して、無色結晶として2-ア

セタミド-2-[2-(4-オクタノイルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールを得る。融点66-68℃

工程J: 2-アミノ-2-[2-(4-オクタノイルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオール

水酸化ナトリウムの水溶液に、2-アセタミド-2-[2-(4-オクタノイルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールのメタノール溶液を加え、その混合物を2時間還流下に加熱する。混合物を減圧下に濃縮し、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮する。生成物をエタノール-水から再結晶することにより、無色結晶として2-アミノ-2-[2-(4-オクタノイルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールを得る。融点240℃(分解), 103-105℃(透明化)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0.86(3H, t, J=6Hz), 1.1-1.85(14H, m), 2.38-2.79(この化学シフトはDMSOのそれと重なっている), 3.5-3.6(4H, m), 5.36(2H, t, J=5Hz), 7.06(4H, s), 7.84(3H, br. s)

工程K: 2-アセタミド-2-[2-(4-オクタノイルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオール

メタノールに溶解した2-アセタミド-2-アセトキシメチル-4-(4-オクタノイルフェニル)ブチルアセテートに水酸化ナトリウムの水溶液を加え、混合物を室温で攪拌する。混合物を減圧下に濃縮し、酢酸エチルで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。生成物を酢酸エチルから再結晶することにより、無色結晶として2-アセタミド-2-[2-(4-オクタノイルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールを得る。融点66-68℃

【0025】

【発明の効果】本発明の製造法は、従来の製造法と比較して、免疫抑制剤として有用な2-アミノ-2-[2-(4-オクタノイルフェニル)エチル]プロパン-1, 3-ジオールまたはその製薬上許容しうる塩を短い工程で製造することが可能であり、さらに、各製造工程で得られる中間体をすべて結晶として単離することができるので、工業的製造法として非常に有用である。